

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2009-507909

(P2009-507909A)

(43) 公表日 平成21年2月26日(2009.2.26)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
C07D 473/18	(2006.01)	C07D 473/18
A61K 31/522	(2006.01)	A61K 31/522
A61P 37/08	(2006.01)	A61P 37/08
A61P 31/12	(2006.01)	A61P 31/12
A61P 35/00	(2006.01)	A61P 35/00

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 32 頁) 最終頁に続く

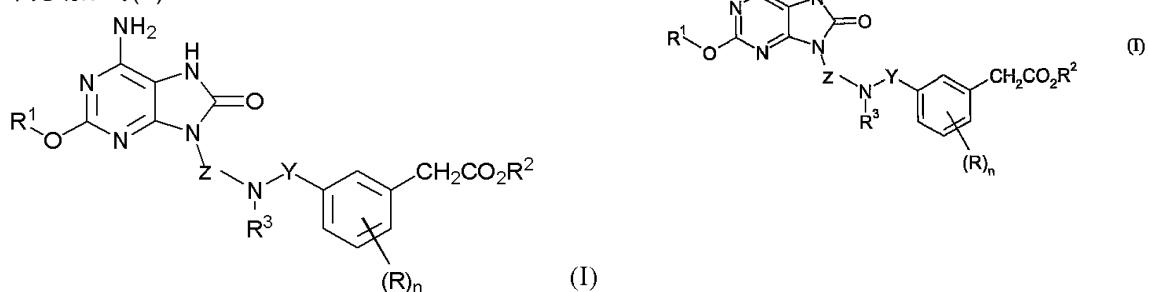
(21) 出願番号	特願2008-530602 (P2008-530602)	(71) 出願人	391008951 アストラゼネカ・アクチエボラーグ A S T R A Z E N E C A A K T I E B O L A G スウェーデン国エスエー-151 85セ ーデルティエ
(86) (22) 出願日	平成18年9月12日 (2006. 9. 12)	(71) 出願人	000002912 大日本住友製薬株式会社 大阪府大阪市中央区道修町2丁目6番8号
(85) 翻訳文提出日	平成20年4月1日 (2008. 4. 1)	(74) 代理人	100068526 弁理士 田村 恭生
(86) 國際出願番号	PCT/GB2006/003364	(74) 代理人	100100158 弁理士 鮫島 睦
(87) 國際公開番号	W02007/031726	(74) 代理人	100138900 弁理士 新田 昌宏
(87) 國際公開日	平成19年3月22日 (2007. 3. 22)		
(31) 優先権主張番号	0502057-3		
(32) 優先日	平成17年9月16日 (2005. 9. 16)		
(33) 優先権主張国	スウェーデン(SE)		
(31) 優先権主張番号	0502066-4		
(32) 優先日	平成17年9月19日 (2005. 9. 19)		
(33) 優先権主張国	スウェーデン(SE)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】免疫調節特性を有するプリン誘導体

(57) 【要約】

本発明は式(I) :



[式中、n、Y、Z、R、R¹、R²およびR³は明細書に定義されている]

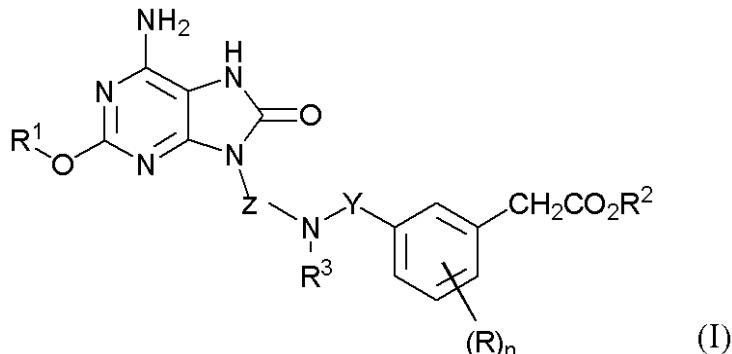
で示される化合物、それらの製法、それらを含む医薬組成物および治療におけるそれらの使用を提供する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式：

【化 1】



[式中、

R¹はC₁-C₆アルキル基であり；ZはC₂-C₆アルキレン基であり；YはC₁-C₃アルキレン基であり；R²はC₁-C₆アルキル基であり；

nは0~2の整数であり；

20

Rはそれぞれ、独立してハロゲン、C₁-C₃アルキル、C₁-C₃アルコキシまたはC₁-C₃ハロアルキルであり；R³は-(CH₂)_m-NR⁴R⁵であり；

mは2~6の整数であり；

R⁴およびR⁵のいずれかはそれぞれ、独立して水素もしくはC₁-C₆アルキルであるか、またはR⁴およびR⁵はそれらが結合している窒素原子と一緒にになって、適宜環ヘテロ基NR⁶を含んでいてもよい3~8員飽和ヘテロ環を形成し；R⁶は水素またはC₁-C₆アルキルである]

で示される化合物またはその医薬的に許容される塩。

30

【請求項 2】

R¹がC₁-C₄アルキル基である、請求項1記載の化合物。

【請求項 3】

ZがC₂-C₄アルキレン基である、請求項1または2記載の化合物。

【請求項 4】

Yがメチレンである、請求項1~3のいずれか記載の化合物。

【請求項 5】

R⁴およびR⁵がそれぞれ、独立して水素またはC₁-C₃アルキルである、上記請求項のいずれか記載の化合物。

【請求項 6】

R⁴およびR⁵がそれらが結合している窒素原子と一緒にになって、適宜さらに環ヘテロ基NR⁶を含んでいてもよい5~6員飽和ヘテロ環を形成する、請求項1~4のいずれか記載の化合物。

40

【請求項 7】

R²がC₁-C₃アルキル基である、上記請求項のいずれか記載の化合物。

【請求項 8】

R¹がn-ブチルであり；

Zがn-プロピレンまたはn-ブチレンであり；

Yがメチレンであり；

R²がメチルであり；

nが0であり；

50

R^3 が $-(CH_2)_m-NR^4R^5$ であり；

m が 2 または 3 であり；

R^4 および R^5 がそれぞれ、独立して水素もしくはメチルであるか、または R^4 および R^5 がそれらが結合している窒素原子と一緒にになって、適宜さらに環ヘテロ基 NR^6 を含んでいてもよい 5~6 員飽和ヘテロ環を形成し；

R^6 がメチルである、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 9】

メチル [3-({[3-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)プロピル][3-(ジメチルアミノ)プロピル]アミノ}メチル)フェニル]アセテート、

メチル (3-{{[3-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)プロピル](3-ピロリジン-1-イルプロピル)アミノ}メチル}フェニル)アセテート、

メチル [3-({[3-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)プロピル][3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピル]アミノ}メチル)フェニル]アセテート

、
メチル [3-({[3-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)プロピル][2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ}メチル)フェニル]アセテート、

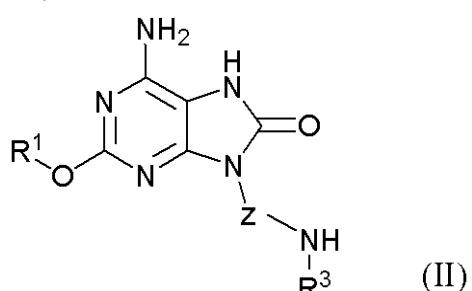
メチル [3-({[3-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)プロピル][3-(メチルアミノ)プロピル]アミノ}メチル)フェニル]アセテート、

メチル [3-({[4-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)ブチル][3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピル]アミノ}メチル)フェニル]アセテートおよびそのいずれかの医薬的に許容される塩から選択される、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 10】

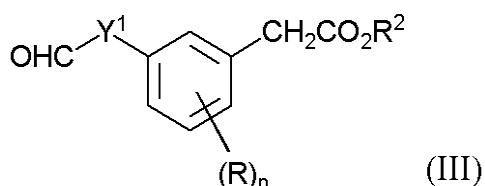
(a) 適切な還元剤の存在下における式：

【化 2】



[式中、Z、 R^1 および R^3 は式(I)に定義されているとおりである]
で示される化合物を式：

【化 3】

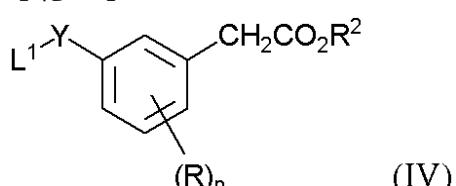


[式中、 Y^1 は結合または C_1-C_2 アルキレン基であり、n、R および R^2 は式(I)に定義されているとおりである]

で示される化合物と反応させること；または

(b) 適切な塩基の存在下における上記(a)に定義されている式(II)の化合物を式：

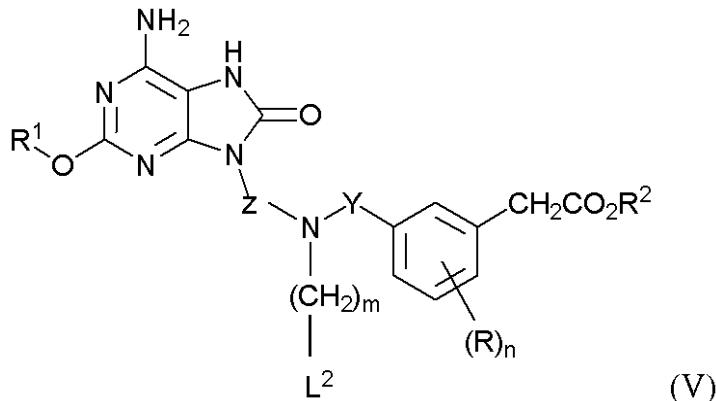
【化 4】



[式中、 L^1 は脱離基であり、 n 、 Y 、 R および R^2 は式(I)に定義されているとおりである]で示される化合物と反応させること；または

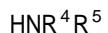
(c)式：

【化5】



[式中、 L^2 は脱離基であり、 m 、 n 、 Y 、 Z 、 R 、 R^1 および R^2 は式(I)に定義されているとおりである]

で示される化合物を式(VI)：

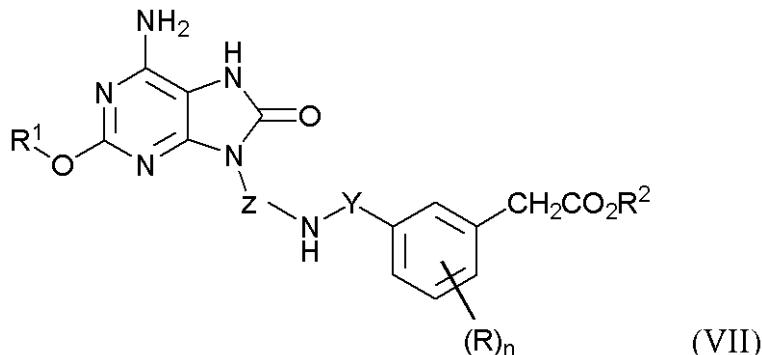


[式中、 R^4 および R^5 は式(I)に定義されているとおりである]

で示される化合物と反応させること；または

(d)式：

【化6】



[式中、 n 、 Y 、 Z 、 R 、 R^1 および R^2 は式(I)に定義されているとおりである]

で示される化合物を式：

【化7】

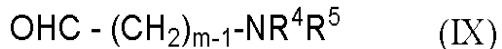


[式中、 L^3 は脱離基であり、 m 、 R^4 および R^5 は式(I)に定義されているとおりである]

で示される化合物と反応させること；または

(e)適切な還元剤の存在下における上記(d)に定義されている式(VII)の化合物を式：

【化8】



[式中、 m 、 R^4 および R^5 は式(I)に定義されているとおりである]

で示される化合物と反応させて；

適宜(a)、(b)、(c)、(d)または(e)の後に以下の処理：

- ・得られた化合物を式(I)の化合物にさらに変換すること
- ・化合物の医薬的に許容される塩を形成すること

のうち1以上を行ってもよい、請求項1に定義されている式(I)の化合物またはその医薬

10

20

30

40

50

的に許容される塩の製造方法。

【請求項 1 1】

請求項 1 ~ 9 のいずれか記載の式(1)の化合物またはその医薬的に許容される塩を医薬的に許容されるアジュバント、希釈剤または担体とともに含む、医薬組成物。

【請求項 1 2】

請求項 1 ~ 9 のいずれか記載の式(1)の化合物またはその医薬的に許容される塩を医薬的に許容されるアジュバント、希釈剤または担体と混合することを含む、請求項 1 1 記載の医薬組成物の製造方法。

【請求項 1 3】

治療における使用のための請求項 1 ~ 9 のいずれか記載の式(1)の化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 1 4】

TLR7活性の調節が有益であるヒト疾患または病態の治療のための医薬の製造における、請求項 1 ~ 9 のいずれか記載の式(1)の化合物またはその医薬的に許容される塩の使用。

【請求項 1 5】

アレルギー性疾患もしくはウイルス性疾患または癌の治療のための医薬の製造における、請求項 1 ~ 9 のいずれか記載の式(1)の化合物またはその医薬的に許容される塩の使用。

【請求項 1 6】

喘息、COPD、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、アトピー性皮膚炎、癌、B型肝炎、C型肝炎、HIV、HPV、細菌性感染症および皮膚病の治療における使用のための医薬の製造における、請求項 1 ~ 9 のいずれか記載の式(1)の化合物またはその医薬的に許容される塩の使用。

【請求項 1 7】

治療的有効量の請求項 1 ~ 9 のいずれか記載の式(1)の化合物またはその医薬的に許容される塩をそれを必要とする患者に投与することを含む、TLR7活性の調節が有益である疾患または病態の治療方法またはその危険性の軽減方法。

【請求項 1 8】

治療的有効量の請求項 1 ~ 9 のいずれか記載の式(1)の化合物またはその医薬的に許容される塩をそれを必要とする患者に投与することを含む、アレルギー性疾患もしくはウイルス性疾患または癌の治療方法またはその危険性の軽減方法。

【請求項 1 9】

治療的有効量の請求項 1 ~ 9 のいずれか記載の式(1)の化合物またはその医薬的に許容される塩をそれを必要とする患者に投与することを含む、閉塞性気道疾患もしくは病態の治療方法またはその危険性の軽減方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、アデニン誘導体、それらの製造方法、それらを含む医薬組成物および治療におけるそれらの使用に関する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

免疫系は先天免疫および後天免疫からなり、これらはともに細菌感染からホストを保護するために協力して働く。先天免疫は免疫細胞の細胞表面に発現されるトール様レセプター (TLR) を通して保存病原体関連分子パターンを認識することができる事が示されている。次いで侵入した病原体の認識は、サイトカイン生成 (インターフェロンアルファ (IFN) など) および食細胞における副刺激分子の上方調節を引き起こし、T細胞機能の調節をもたらす。従って、先天免疫は後天免疫に密接に関連しており、獲得反応の発症および調整に影響しうる。

【0 0 0 3】

10

20

30

40

50

TLRは、NH₂-末端細胞外ロイシンに富む繰り返しドメイン(LRR)およびToll/IL-1レセプター(TIR)ホモジードメインと称される保存領域を含むCOOH-末端細胞内テールにより特徴付けられるI型膜貫通レセプターのファミリーである。細胞外ドメインは種々の数のLRRを含んでおり、これはリガンド結合に関与すると考えられる。11のTLRは現在までヒトおよびマウスにて記載されている。それらは互いにリガンド特異性、発現パターンおよび誘発される標的遺伝子にて異なる。

【0004】

TLR(免疫反応調節剤(IRM)とも称される)により作用するリガンドは、例えば生殖器疣を治療するための生成物イミキモド(Imiquimod)を含む米国特許番号4689338記載のイミダゾキノリン誘導体、および国際公開公報WO 98/01448およびWO 99/28321記載のアデニン誘導体を発展させている。

10

【0005】

国際特許出願PCT/JP2005/005401は、ウイルス性またはアレルギー性疾患および癌の治療に有用なTLR7により作用する免疫調節特性を有する9-置換-8-オキソアデニン化合物のクラスを記載する。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

国際特許出願PCT/JP2005/005401に一般的に開示されている化合物のサブセットは化合物を吸入療法における使用に特に適したものとする水溶性の増大などの特性を有することが現在驚くべきことに見出されている。いずれの具体的な理論にも結びつけないで、化合物の溶解性の増大(肺内)が効力の増大を引き起こし、有効性のために必要な用量の軽減をもたらすと考えられる。次いで、これは化合物の安全域を改善する。

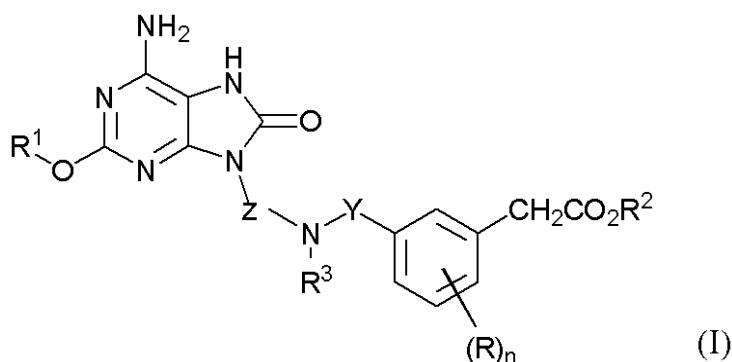
20

【課題を解決するための手段】

【0007】

それゆえ本発明に従って、式:

【化1】



30

[式中、

R¹はC₁-C₆アルキル基であり;

ZはC₂-C₆アルキレン基であり;

40

YはC₁-C₃アルキレン基であり;

R²はC₁-C₆アルキル基であり;

nは0~2の整数であり;

Rはそれぞれ、独立してハロゲン、C₁-C₃アルキル、C₁-C₃アルコキシまたはC₁-C₃ハロアルキルであり;

R³は-(CH₂)_m-NR⁴R⁵であり;

mは2~6の整数であり;

R⁴およびR⁵のいずれかはそれぞれ、独立して水素もしくはC₁-C₆アルキルであるか、またはR⁴およびR⁵はそれらが結合している窒素原子と一緒にになって、適宜環ヘテロ基NR⁶を含んでいてもよい3~8員飽和ヘテロ環を形成し;

50

R^6 は水素またはC₁-C₆アルキルである]

で示される化合物またはその医薬的に許容される塩を提供する。

【発明を実施するための最良の形態】

【0008】

本明細書の文脈において、特に明記されなければ、置換基におけるアルキル置換基またはアルキル部分は直鎖または分枝鎖であることができる。C₁-C₆アルキル基／部分の例としては、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、n-ペンチルおよびn-ヘキシルが挙げられる。同様に、アルキレン基は直鎖または分枝鎖であることができる。C₁-C₆アルキレン基の例としては、メチレン、エチレン、n-プロピレン、n-ブチレン、n-ペンチレン、n-ヘキシレン、1-メチルエチレン、2-メチルエチレン、1,2-ジメチルエチレン、1-エチルエチレン、2-エチルエチレン、1-、2-または3-メチルプロピレンおよび1-、2-または3-エチルプロピレンが挙げられる。C₁-C₃ハロアルキル置換基は少なくとも一つのハロゲン原子、例えば、1、2、3、4または5のハロゲン原子を含み、その例としてはトリフルオロメチルまたはペンタフルオロエチルが挙げられよう。R⁴およびR⁵が一緒になって、3~8員飽和ヘテロ環であるとき、その環は2以下の環ヘテロ部分：R⁴およびR⁵が結合している窒素環原子および適宜NR⁶基を含むんだろうことが理解されるべきである。

R¹はC₁-C₆またはC₁-C₅またはC₁-C₄またはC₁-C₃またはC₁-C₂アルキル基である。

【0009】

本発明の具体的態様において、R¹はC₁-C₄アルキル基、例えばn-ブチル基である。

ZはC₂-C₆アルキレン基、例えばC₂-C₄またはC₃-C₄アルキレン基である。

【0010】

本発明の具体的態様において、Zはエチレン、n-プロピレンまたはn-ブチレンなどの直鎖C₂-C₄またはC₃-C₄アルキレン基である。

Yはメチレン、エチレンまたはn-プロピレンなどのC₁-C₃アルキレン基である。

R²はC₁-C₆またはC₁-C₅またはC₁-C₄またはC₁-C₃またはC₁-C₂アルキル基である。

【0011】

本発明の具体的態様において、R²はC₁-C₂アルキル基、例えばメチル基である。

nは0、1または2の整数である。

【0012】

本発明の具体的態様において、nは0である。

【0013】

各R基は独立して、ハロゲン（フッ素、塩素、臭素またはヨウ素など）、C₁-C₃アルキル（メチル、エチルまたはn-プロピルなど）、C₁-C₃アルコキシ（メトキシ、エトキシまたはn-プロポキシなど）またはC₁-C₃ハロアルキル（ジプロモメチル、ジクロロメチル、ブロモクロロメチル、トリフルオロメチルまたはペンタフルオロエチルなど）である。

【0014】

本発明の具体的態様において、nは1または2であり、各R基はハロゲン原子、例えばフッ素である。

R³は-(CH₂)_m-NR⁴R⁵（ここに、mは2、3、4、5または6の整数である）である。

【0015】

本発明の具体的態様において、mは2または3である。

本発明の具体的態様において、R⁴およびR⁵はそれぞれ、独立して水素またはC₁-C₆もしくはC₁-C₅もしくはC₁-C₄もしくはC₁-C₃もしくはC₁-C₂アルキルである。

【0016】

ある具体的態様において、R⁴およびR⁵はそれぞれ、独立して水素またはメチルである。

【0017】

別の具体的態様において、R⁴およびR⁵はそれらが結合している窒素原子と一緒にになって、適宜さらに環ヘテロ基NR⁶（ここに、R⁶は水素またはC₁-C₆もしくはC₁-C₅もしくはC₁-C₄もしくはC₁-C₃もしくはC₁-C₂アルキルである）を含んでいてもよい3、4、5、6、7または8

10

20

30

40

50

員、例えば5~6員飽和ヘテロ環を形成する。ヘテロ環の例としては、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニルおよび4-メチルピペラジン-1-イルが挙げられる。

【0018】

本発明の具体的態様において、
 R^1 はn-ブチルであり；
 Z はn-プロピレン($(CH_2)_3$)またはn-ブチレン($(CH_2)_4$)であり；
 Y はメチレンであり；
 R^2 はメチルであり；
 n は0であり；
 R^3 は $-(CH_2)_m-NR^4R^5$ であり；
 m は2または3であり；
 R^4 および R^5 はそれぞれ、独立して水素またはメチルであるか、または R^4 および R^5 はそれらが結合している窒素原子と一緒にになって、適宜さらに環ヘテロ基 NR^6 を含んでいてよい5~6員飽和ヘテロ環を形成し；
 R^6 はメチルである。

10

【0019】

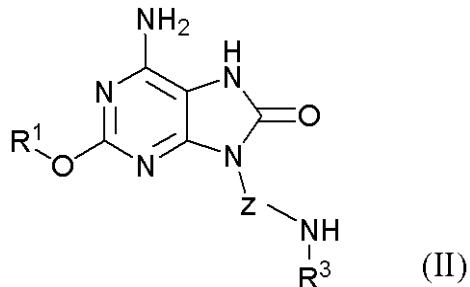
本発明化合物の例としては：
メチル [3-({[3-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)プロピル][3-(ジメチルアミノ)プロピル]アミノ}メチル)フェニル]アセテート、
メチル (3-{{[3-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)プロピル][3-(ピロリジン-1-イルプロピル)アミノ}メチル}フェニル)アセテート、
メチル [3-({[3-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)プロピル][3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピル]アミノ}メチル)フェニル]アセテート、
メチル [3-({[3-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)プロピル][2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ}メチル)フェニル]アセテート、
メチル [3-({[3-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)プロピル][3-(メチルアミノ)プロピル]アミノ}メチル)フェニル]アセテート、
メチル [3-({[4-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)プロピル][3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピル]アミノ}メチル)フェニル]アセテートおよび
そのいずれかの医薬的に許容される塩が挙げられる。

20

【0020】

本発明はさらに、(a)適切な還元剤(例えばトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム)の存在下における式：

【化2】

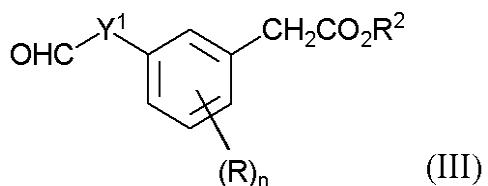


30

40

[式中、Z、 R^1 および R^3 は式(I)に定義されているとおりである]
で示される化合物を式：

【化3】



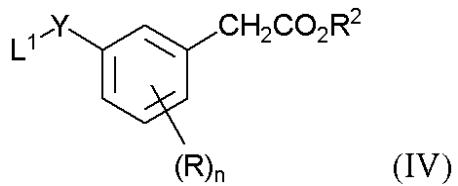
[式中、Y¹は結合またはC₁-C₂アルキレン基であり、n、RおよびR²は式(I)に定義されないとおりである]

で示される化合物と反応させること；または

【0021】

(b)適切な塩基（例えば炭酸ナトリウムまたは炭酸カリウム）の存在下における上記(a)に定義されている式(II)の化合物を式：

【化4】



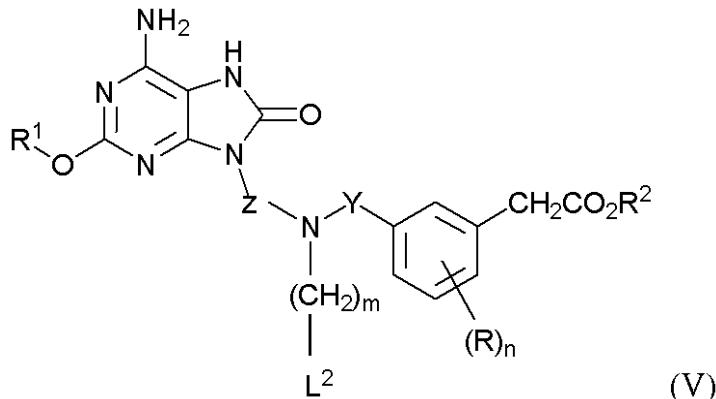
[式中、L¹は脱離基（例えばハロゲン、メシレートまたはトリフレート）であり、n、Y、RおよびR²は式(I)に定義されるとおりである]

で示される化合物と反応させること；または

【0022】

(c)式：

【化5】



[式中、L²は脱離基（例えばハロゲン、メシレートまたはトリフレート）であり、m、n、Y、Z、R、R¹およびR²は式(I)に定義されるとおりである]

で示される化合物を式(VI)：



[式中、R⁴およびR⁵は式(I)に定義されるとおりである]

で示される化合物と反応させること；または

【0023】

(d)式：

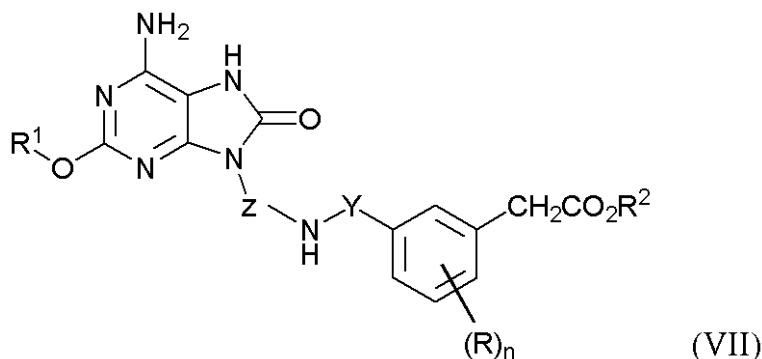
10

20

30

40

【化6】



10

[式中、n、Y、Z、R、R¹およびR²は式(I)に定義されているとおりである]

で示される化合物を式：

【化7】



[式中、L³は脱離基（例えばハロゲン、メシレートまたはトリフレート）であり、m、R⁴およびR⁵は式(I)に定義されているとおりである]

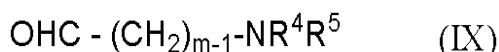
で示される化合物と反応させること；または

20

【0024】

(e)適切な還元剤（例えばトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム）の存在下における上記(d)に定義されている式(VII)の化合物を式：

【化8】



[式中、m、R⁴およびR⁵は式(I)に定義されているとおりである]

で示される化合物と反応させて；

適宜(a)、(b)、(c)、(d)または(e)の後に以下の処理：

・得られた化合物を本発明化合物にさらに変換すること

・化合物の医薬的に許容される塩を形成すること

30

のうち1以上を行ってもよい、上記に定義されている式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩の製造方法を提供する。

【0025】

工程(a)において、反応は、例えば0～150 の範囲の温度にて1-メチル-2-ピロリジノン、1,2-ジクロロエタンまたはテトラヒドロフランなどの有機溶媒中にて都合良く行うことができる。

【0026】

工程(b)において、反応は、例えば0～150 の範囲の温度にてアセトニトリル、1-メチル-2-ピロリジノンまたはN,N-ジメチルホルムアミドなどの有機溶媒中にて都合良く行うことができる。

40

【0027】

工程(c)において、反応は、アセトニトリル、1-メチル-2-ピロリジノンまたはN,N-ジメチルホルムアミドなどの有機溶媒中、例えば0～150 の範囲の温度にて都合良く行うことができる。

【0028】

工程(d)において、反応は、1-メチル-2-ピロリジノンまたはN,N-ジメチルホルムアミドなどの有機溶媒中、例えば0～150 の範囲の温度にて都合良く行うことができる。

【0029】

工程(e)において、反応は、1-メチル-2-ピロリジノン、1,2-ジクロロエタンまたはテトラヒドロフランなどの有機溶媒中、例えば0～150 の範囲の温度にて都合良く行うことが

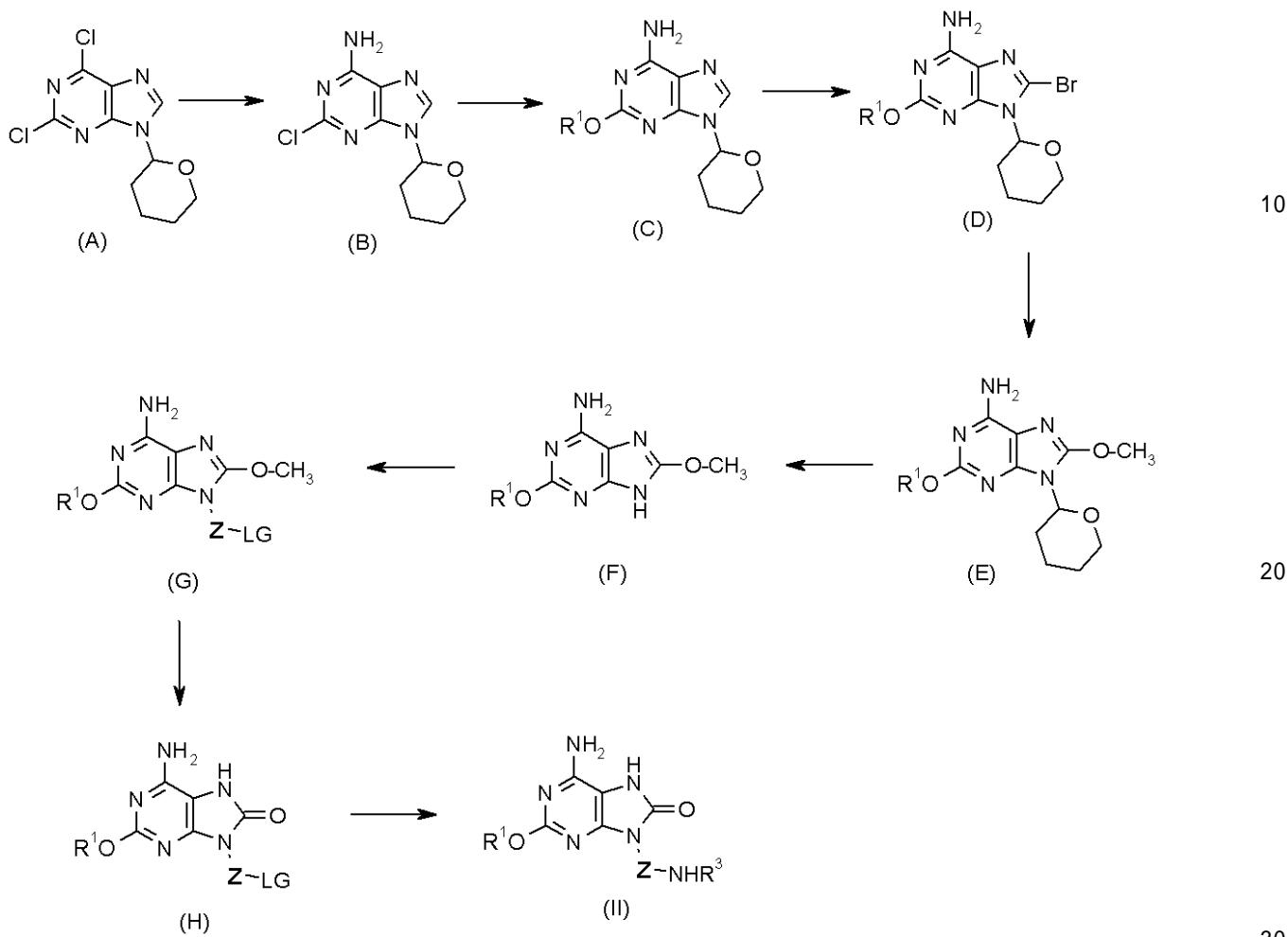
50

できる。

【0030】

式(I)の化合物は、以下の反応式：

【化9】



で示されるように製造することができる。

【0031】

式(B)の化合物は、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジグライム、アセトニトリルなどの有機溶媒または上記溶媒のいずれかの水性混合物中、式(A)の化合物とアンモニアとの反応により製造する。反応は例えば20～200 の範囲の温度にてオートクレーブ中にて行うことができる。

【0032】

式(C)の化合物は、水素化ナトリウムなどの塩基の存在下、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジグライム、N,N-ジメチルホルムアミドまたはジメチルスルホキシドなどの有機溶媒中、好ましくは上昇温度、例えば20～150 の範囲の温度にて、式(B)の化合物とC₁-C₆アルカノールとの反応により製造することができる。あるいは、ナトリウムなどのアルカリ金属はC₁-C₆アルカノールに溶解した後、好ましくは上昇温度、例えば20～150 の範囲の温度にて、式(B)の化合物と反応することができる。

【0033】

式(D)の化合物は、式(C)の化合物をプロモ化することにより製造する。反応は、四塩化炭素、塩化メチレン、ジクロロエタン、ジエチルエーテル、酢酸または二硫化炭素などの有機溶媒中、臭素、過臭化水素酸(hydroperbromic acid)またはN-プロモスクシンイミドなどのプロモ化剤を用いて行うことができる。反応温度は一般に、0 ～ 溶媒の沸点の範囲であろう。

【0034】

10

20

30

40

50

式(E)の化合物は、メタノールなどの有機溶媒中、例えば20～150 の範囲の温度にて、式(D)の化合物とナトリウムメトキシドとの反応により製造する。

【0035】

式(F)の化合物は、式(E)の化合物をメタノールなどの有機溶媒中トリフルオロ酢酸などの酸で処理することにより得ることができる。

【0036】

式(G)の化合物は、式(F)の化合物と式LG-Z-LG (ここに、LGはハロゲン、メシレートまたはトリフレートなどの脱離基であり、Zは式(II)に定義されているようにC₂-C₆アルキレン基である)の化合物との反応により製造する。反応は、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドまたはアセトニトリルなどの有機溶媒中、塩基存在下、好ましくは室温(20)にて行うことができる。アルカリ金属炭酸塩、例えば炭酸ナトリウムまたは炭酸カリウム；アルカリ土類金属炭酸塩、例えば炭酸カルシウム；金属水酸化物、例えば水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウム；金属水素化物、例えば水素化ナトリウム；または金属アルコキシド、例えばカリウムt-ブトキシドなどの塩基を用いることができる。

10

【0037】

式(H)の化合物は、式(G)の化合物を酸で処理することにより得ることができる。反応はメタノールなどの有機溶媒中、塩酸、臭化水素酸もしくは硫酸などの無機酸またはトリフルオロ酢酸などの有機酸を用いて行うことができる。

【0038】

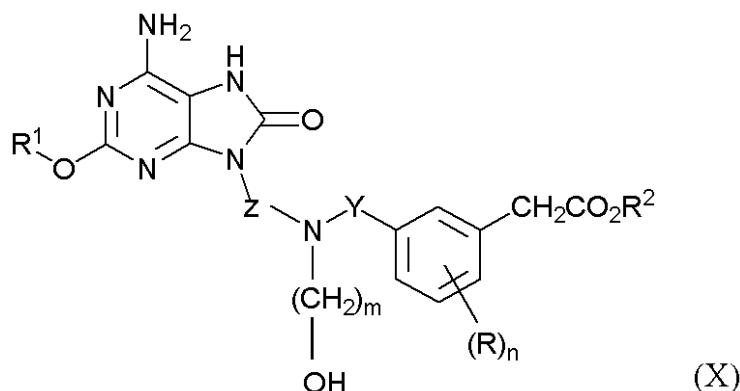
式(II)の化合物は、式(H)の化合物と式R³NH₂ (ここに、R³は式(II)に定義されているとおりである)のアミンとの反応により製造する。反応は、アセトニトリルまたはN,N-ジメチルホルムアミドなどの有機溶媒中、過剰のアミンを用いて、好ましくは上昇温度、例えば0～150 の範囲の温度にて行うことができる。

20

【0039】

式(V)の化合物は、標準的手順を用いて式：

【化10】



30

[式中、m、n、Y、Z、R、R¹およびR²は式(V)に定義されているとおりである]

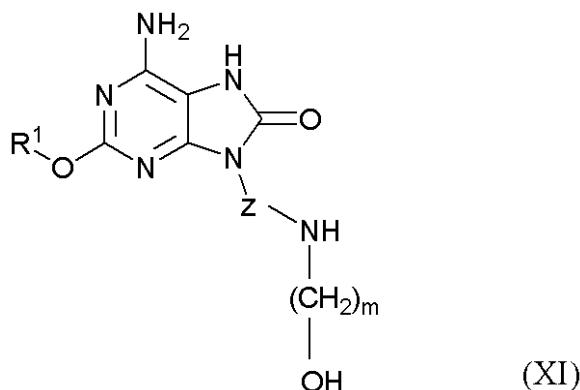
で示される化合物を反応させることにより製造することができる。例えば式(V)の化合物(ここに、L²はハロゲン、例えば塩素である)は、ジクロロメタンなどの有機溶媒中、室温(20)における塩化チオニルなどのハロゲン化剤との反応により製造することができる。

40

【0040】

式(X)の化合物は、式：

【化11】



10

[式中、m、ZおよびR¹は式(x)に定義されているとおりである]

で示される化合物と上記に定義されている式(III)または(IV)の化合物との反応によりそれぞれ工程(a)および(b)に記載されているものと同一の条件下、製造することができる。

【0041】

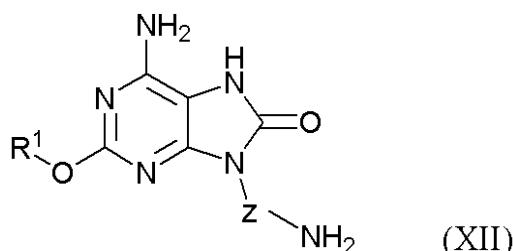
式(XI)の化合物は、アセトニトリルまたはN,N-ジメチルホルムアミドなどの有機溶媒中、過剰のアミノアルコールを用いて、好ましくは上昇温度、例えば20～150 の範囲の温度にて、上記に定義されている式(H)の化合物とC₂-C₆アミノアルコールとの反応により製造することができる。

20

【0042】

式(VII)の化合物は、式：

【化12】



30

[式中、ZおよびR¹は式(VII)に定義されているとおりである]

で示される化合物を用いて、式(X)の化合物の製造について記載されているものと同様の方法により製造することができる。

【0043】

式(XII)の化合物は、上記に定義されている式(F)の化合物を式(III)の化合物L⁴-Z-NH-P(ここに、L⁴は脱離基(例えばハロゲン、メシレートまたはトリフレート)であり、Pは窒素保護基(例えばブトキシカルボニル)であり、Zは式(XI)に定義されているとおりである)と反応させた後、窒素保護基Pを除去し、-OCH₃置換基の酸素保護基を除去することにより得ることができる。

40

【0044】

式(F)と(III)の化合物の反応は、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドまたはアセトニトリルなどの有機溶媒中、塩基存在下、例えば0～150 の範囲の温度にて行うことができる。用いられる塩基は、アルカリ金属炭酸塩、例えば炭酸ナトリウムまたは炭酸カリウム；アルカリ土類金属炭酸塩、例えば炭酸カルシウム；金属水酸化物、例えば水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウム；金属水素化物、例えば水素化ナトリウム；または金属アルコキシド、例えばカリウムtert-ブトキシドであることができる。保護基の除去は、当分野に知られている方法に従い行うことができる。

【0045】

式(III)、(IV)、(VI)、(VII)、(IX)および(XIII)の化合物は、市販されているか、文献にて知られているか、または既知の技術を用いて製造することができる。

50

【0046】

式(I)の化合物は、さらに標準的な手順を用いて式(I)の化合物に変換することができる。例えば式(I)の化合物（ここに、R² = メチル）は、例えば20~78 の範囲の温度にて塩化水素のエタノール溶液で処理することにより式(I)の化合物（ここに、R² = エチル）に変換することができる。

【0047】

本発明の方法において、試薬中のヒドロキシルまたはアミノ基などのいくつかの官能基は保護基により保護する必要があつてよいことは当業者により認識されよう。従つて、式(I)の化合物の製造は適当な段階における1以上の保護基の除去を含むことができる。

10

【0048】

官能基の保護および脱保護は、文献（「Protective Groups in Organic Chemistry」, J.W.F. McOmie編, Plenum Press (1973) および「Protective Groups in Organic Synthesis」, 第3版, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience (1999)）に記載される。

20

【0049】

上記式(I)の化合物は、その医薬的に許容される塩、好ましくは塩酸塩、臭化水素酸塩、トリフルオロ酢酸塩、硫酸塩、リン酸塩、酢酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、乳酸塩、クエン酸塩、ビルビン酸塩、コハク酸塩、シュウ酸塩、メタンスルホン酸塩またはp-トルエンスルホン酸塩などの酸付加塩に変換することができる。

【0050】

式(I)の化合物は、立体異性体にて存在しうる。本発明は、式(I)の化合物のすべての幾何異性体および光学異性体（アトロブ異性体など）およびそのラセミ体などの混合物の使用を包含することが理解されよう。互変異性体およびその混合物の使用もまた、本発明の態様を形成する。鏡像異性的に純粋な形態が特に所望である。

30

【0051】

式(I)の化合物およびそれらの医薬的に許容される塩は医薬として、具体的にはトール様レセプター（特にTLR7）活性のモジュレータとして活性を有し、従つて以下の疾患の治療に用いることができる：

1. 呼吸器系疾患として、間欠性および持続性のあらゆる重篤度の喘息（例えば、気管支喘息、アレルギー性喘息、内因性喘息、外因性喘息、運動誘発性喘息、薬物（例えばアスピリンおよびNSAID）誘発性喘息および粉塵誘発性喘息、およびその他の原因による気道過敏症；慢性閉塞性肺疾患（COPD）；気管支炎（例えば感染性気管支炎および好酸球増加性の気管支炎）；気腫；気管支拡張症；のう胞性線維症；サルコイドーシス；農夫肺および関連疾患；過敏性肺炎；肺線維症（例えば原因不明性線維化肺胞炎、特発性の間質性肺炎、抗新生物療法、および結核菌およびアスペルギルスおよび他の真菌感染症を含む慢性感染症に起因する線維症）；肺移植による合併症；血管性および血栓性の肺脈管の疾患、および肺高血圧症；気道の炎症および分泌物による慢性の咳および医原性の咳の治療を含む鎮咳作用；薬物性鼻炎および血管運動性鼻炎を含む、急性および慢性の鼻炎；神経性的鼻炎（花粉症）を含む通年性および季節性のアレルギー性鼻炎；鼻のポリープ；感冒症および呼吸器系のシンシチウムウイルス、インフルエンザ、コロナウイルス（SARSを含む）およびアデノウイルスによる感染症を含む急性のウイルス感染；

40

【0052】

2. 皮膚疾患として、乾癬、アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎または他の湿疹性皮膚炎、および遲発性過敏反応；植物性および光学性の皮膚炎；脂漏性皮膚炎、ヘルペス性皮膚炎、扁平苔癬、硬化性萎縮性苔癬、壞疽性膿皮症、皮膚の類肉腫、円板状エリテマトーデス、天疱瘡、類天疱瘡、表皮水疱症、尋麻疹、血管性浮腫、血管炎、中毒性紅斑、皮膚の好酸球増加症、円形脱毛症、男性型脱毛、スウェーツ症候群、ウェーバー-クリスチヤン症候群、多形性紅斑；感染性および非感染性の蜂巣炎；皮下脂肪組織炎；皮膚リンパ腫、非メラノーマ性の皮膚癌および他の形成異常の病変；固定の薬疹を含む薬物誘発性疾患；

50

【0053】

3. 眼疾患として、眼瞼炎；通年性および季節性のアレルギー性結膜炎を含む結膜炎；虹彩炎；前後部ブドウ膜炎；脈絡膜炎；自己免疫、変性または炎症を伴う網膜の疾患；交感性眼炎を含む眼炎；類肉腫症；ウイルス性、真菌性および細菌性の感染症；

4. 尿生殖器の疾患として、間質性および糸球体腎炎を含む腎炎；ネフローゼ症候群；急性および慢性（間質性）の膀胱炎およびハンナー潰瘍を含む膀胱炎；急性および慢性の尿道炎、前立腺炎、精巣上体炎、卵巣炎および卵管炎；外陰腫炎；ペーロニ病；勃起障害（男性および女性）；

5. 同種移植の拒絶反応として、例えば腎臓、心臓、肝臓、肺、骨髄、皮膚もしくは角膜の移植後または輸血後の急性および慢性の拒絶反応；または慢性の移植片対ホスト疾患；

6. 慢性関節リウマチ、過敏性腸症候群、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、橋本病、グレーヴス病、アジソン病、糖尿病、特発性血小板減少性紫斑病、好酸球性筋膜炎、高IgE症候群、抗リン脂質症候群およびセザリー症候群などの他の自己免疫疾患およびアレルギー性疾患；

【0054】

7. 癌疾患として、前立腺癌、乳癌、肺癌、卵巣癌、膵臓癌、大腸および結腸癌、胃癌、皮膚癌および脳の腫瘍、およびホジキンリンパ腫および非ホジキンリンパ腫などの骨髄（白血病を含む）およびリンパ球増殖系の悪性腫瘍などの、一般的な癌の治療；ならびに転移疾患、腫瘍再発および腫瘍随伴症候群の予防および治療；および

8. 感染症として、生殖器疣、尋常性疣、足底疣、B型肝炎、C型肝炎、単純ヘルペスウイルス疾患、伝染性軟属腫、痘瘡、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）、ヒトパピローマウイルス（HPV）、サイトメガロウイルス（CMV）、水痘帶状疱疹ウイルス（VZV）、リノウイルス、アデノウイルス、コロナウイルス、インフルエンザウイルス、パラインフルエンザウイルスによるウイルス性疾患；結核およびマイコバクテリウムアビウム、ハンセン病などの細菌性疾患；真菌、クラミジア、カンジダ、アスペルギルスによる感染症、クリプトコッカス髄膜炎、カリニ肺炎、クリプトスボリジウム症、ヒストプラズマ症、トキソプラズマ症、トリパノソーマによる感染症およびリーシュマニア症などの他の感染症。

【0055】

従って本発明は、本明細書に治療における使用について定義されている式（I）の化合物またはその医薬的に許容される塩を提供する。

さらなる態様において、本発明は本明細書に治療における使用のための医薬の製造において定義されている式（I）の化合物またはその医薬的に許容される塩の使用を提供する。

【0056】

本明細書において、用語「治療」はまた、具体的に逆の示唆がなければ、「予防」も含む。用語「治療の」および「治療的」はそれに応じて解釈されるべきである。

予防は、問題の疾患または病態の前の発作に苦しんでいるか、そうでなければその危険性が増大したと考えられるヒトの治療に特に関係することが期待される。特定の疾患または病態を発症する危険性のあるヒトとしては一般に、疾患もしくは病態の家族歴を有するもの、または疾患もしくは病態を特に発症しやすいことが遺伝的な試験もしくはスクリーニングにより同定されているものが挙げられる。

【0057】

特に本発明化合物は、喘息、COPD、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、アトピー性皮膚炎、癌、B型肝炎、C型肝炎、HIV、HPV、細菌性感染症および皮膚病の治療に用いることができる。

本発明はさらに、本明細書に定義されている治療的有効量の式（I）の化合物またはその医薬的に許容される塩をそれを必要とする患者に投与することを含む、閉塞性気道疾患または病態（例えば喘息またはCOPD）を治療するか、またはその危険性を軽減する方法を提供する。

【0058】

10

20

30

40

50

上記治療的使用について、投与量はもちろん、用いられる化合物、投与形態、所望の治療および指示される障害に応じて変化するだろう。例えば、本発明化合物の日用量は吸入される場合には、0.05マイクログラム／体重キログラム($\mu\text{g/kg}$)～100マイクログラム／体重キログラム($\mu\text{g/kg}$)の範囲であることができる。あるいは、化合物が経口投与される場合には、本発明化合物の日用量は0.01マイクログラム／体重キログラム($\mu\text{g/kg}$)～100ミリグラム／体重キログラム(mg/kg)の範囲であることができる。

【0059】

式(I)の化合物およびその医薬的に許容される塩はそれ自体で用いることができるが、一般には式(I)の化合物／塩(有効成分)が医薬的に許容されるアジュバント、希釈剤または担体と関連している医薬組成物の形態にて投与されよう。適切な医薬製剤の選択および製造のための従来の手順は、例えば文献(「*Pharmaceuticals - The Science of Dosage Form Designs*」, M. E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988)に記載されている。

投与形態に応じて、医薬組成物は、好ましくは0.05～99%w(重量百分率)、より好ましくは0.05～80%w、さらにより好ましくは0.10～70%w、さらにより好ましくは0.10～50%wの有効成分を含み、すべての重量百分率は全組成物に基づく。

【0060】

本発明はまた、本明細書に定義されている式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩を医薬的に許容されるアジュバント、希釈剤または担体とともに含む、医薬組成物も提供する。

本発明はさらに、本明細書に定義されている式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩を医薬的に許容されるアジュバント、希釈剤または担体と混合することを含む、本発明の医薬組成物の製造方法を提供する。

【0061】

医薬組成物は、局所的(例えば皮膚または肺および／または気道)に、例えばクリーム剤、溶液剤、懸濁剤、ヘプタフルオロアルカン(HFA)エアロゾルおよび乾燥粉末製剤の形態にて、例えばTurbuhaler(登録商標)として知られている吸入装置にて投与するか；あるいは全身的に、例えば錠剤、カプセル、シロップ、散剤または顆粒の形態における経口投与により；または溶液剤もしくは懸濁剤の形態における非経口投与により；または皮下投与により；または坐剤の形態における直腸投与により；または経皮的に投与することができる。

【0062】

本発明化合物(医薬的に許容される塩を含む)の乾燥粉末製剤および圧縮HFAエアロゾルは、経口または鼻腔吸入により投与することができる。吸入のために、化合物は、望ましくは細かく分割される。細かく分割された化合物は、好ましくは10マイクロメートル(μm)未満の中央粒径を有し、C₈～C₂₀脂肪酸またはその塩(例えばオレイン酸)、胆汁塩、リン脂質、アルキル单糖類、ペルフルオロ化もしくはポリエトキシ化界面活性剤、または他の医薬的に許容される分散剤などの分散剤を用いて、プロペラント混合物にて懸濁することができる。

本発明化合物はまた、乾燥粉末吸入器を用いて投与することもできる。吸入器は単回投与または複数回投与吸入器であることができ、呼吸で作動する乾燥粉末吸入器であることができる。

【0063】

一つの可能性は、細かく分割された本発明化合物を担体物質、例えば单糖類、二糖類または多糖類、糖アルコールまたは別のポリオールと混合することである。適切な担体は、糖、例えばラクトース、グルコース、ラフィノース、メレジトース、ラクチトール、マルチトール、トレハロース、スクロース、マンニトールおよびデンプンである。あるいは、細かく分割された化合物は別の物質によりコーティングすることができる。粉末混合物はまた、硬ゼラチンカプセルに調剤することもでき、それぞれは所望量の活性化合物を含む。

【0064】

10

20

30

40

50

別の可能性は、吸入手順の間に細かく分割された粉末を碎けた球に処理することである。この球形化した粉末は、例えばTurbuhaler（登録商標）として知られている複数回投与吸入器の薬物容器（ここに、単位投与は次いで患者により吸入される所望の用量を測定する）に充填することができる。この系にて有効成分は、担体物質とともにまたはそれなしで患者に送達される。

経口投与について、本発明化合物は、アジュバントまたは担体、例えばラクトース、サッカロース、ソルビトール、マンニトール；デンプン、例えばジャガイモデンプン、トウモロコシデンプンもしくはアミロペクチン；セルロース誘導体；結合剤、例えばゼラチンもしくはポリビニルピロリドン；および／または滑沢剤、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ポリエチレングリコール、蠍、パラフィンなどと混合した後、錠剤に圧縮することができる。コーティングされた錠剤が必要であるときには、上記のように製造されたコアは、例えばアラビアゴム、ゼラチン、滑石および二酸化チタンを含んでよい濃縮糖溶液でコーティングすることができる。あるいは、錠剤は、揮発容易性有機溶媒に溶解した適切なポリマーでコーティングすることができる。

【0065】

軟ゼラチンカプセルの製造について、本発明化合物は、例えば植物油またはポリエチレングリコールと混合することができる。硬ゼラチンカプセルは、錠剤についての上記いずれかの賦形剤を用いて化合物の顆粒を含むことができる。本発明化合物の液体または半固体製剤はまた、硬ゼラチンカプセルに充填することができる。

経口適用のための液体製剤は、本発明化合物を含むシロップまたは懸濁剤、例えば溶液剤の形態であることができ、糖およびエタノール、水、グリセロールおよびプロピレングリコールの混合物によりバランスを保つ。そのような液体製剤は適宜、増粘剤または当業者に知られている他の賦形剤として着色剤、着香料、サッカリンおよび／またはカルボキシメチルセルロースを含んでいてもよい。

【0066】

本発明化合物はまた、上記病態の治療のために用いられる他の化合物と併用投与することもできる。

それゆえ、本発明はさらに、本発明化合物または本発明化合物を含む医薬組成物もしくは製剤が同時にもしくは連続して投与されるか、または別の治療剤と組み合わせた製剤として投与される、上記1以上の病態の治療のための併用療法に関する。

【0067】

特に、炎症性疾患COPD、喘息およびアレルギー性鼻炎の治療について、本発明化合物は、抗TNFモノクローナル抗体（例えばレミケード、CDP-870およびアダリムマブ）およびTNFレセプター免疫グロブリン分子（エンブレルなど）などの腫瘍壞死因子アルファ（TNF-アルファ）阻害剤；局所的または全身的に適用される非選択性シクロ-オキシゲナーゼCOX-1/COX-2阻害剤（ピロキシカム、ジクロフェナク、ナプロキセン、フルビプロフェン、フェノプロフェン、ケトプロフェンおよびイブプロフェンなどのプロピオニ酸、メフェナム酸などのフェナメート、インドメタシン、スリンダク、アザプロパゾン、フェニルブタゾンなどのピラゾロン、アスピリンなどのサリチル酸）、COX-2阻害剤（メロキシカム、セレコキシブ、ロフェコキシブ、バルデコキシブ、ルマロコキシブ（lumarcoxib）、パレコキシブおよびエトリコキシブなど）；グルココルチコステロイド（局所、経口、筋肉内、静脈内または関節内経路により投与）；メトトレキセート、レフノミド；ヒドロキシクロロキン、d-ペニシラミン、オーラノフィンまたは他の非経口もしくは経口金製剤などの薬剤と混合することができる。

【0068】

本発明はさらに、本発明化合物とロイコトリエン生合成阻害剤、ジレウトン；ABT-761；フェンレウトン；テポキサリン；Abbott-79175；Abbott-85761；N-(5-置換)-チオフェン-2-アルキルスルホンアミド；2,6-ジ-tert-ブチルフェノールヒドラゾン；Zeneca ZD-2138などのメトキシテトラヒドロピラン；化合物SB-210661；L-739,010などのピリジニル-置換2-シアノナフタレン化合物；L-746,530などの2-シアノキノリン化合物；またはMK-59

10

20

30

40

50

1、MK-886およびBAY x 1005などのインドールもしくはキノリン化合物などの5-リポキシゲナーゼ(5-LO)阻害剤または5-リポキシゲナーゼ活性化タンパク質(FLAP)アンタゴニストとの併用に関する。

【0069】

本発明はさらに、本発明化合物とL-651,392などのフェノチアジン-3-1;CGS-25019cなどのアミジノ化合物；オントゾラストなどのベンズオキサラミン；BIIL 284/260などのベンゼンカルボキシミドアミド；ザフィルルカスト、アブルカスト、モンテルカスト、ブランルカスト、ベルルカスト(MK-679)、RG-12525、Ro-245913、イラルカスト(CGP 45715A)およびBAY x 7195などの化合物からなる群から選択されるロイコトリエン(LT B4、LT C4、LTD4およびLTE4)についてのレセプター・アンタゴニストとの併用に関する。

本発明はさらに、本発明化合物とテオフィリンおよびアミノフィリン；PDE4阻害剤、アイソフォームPDE4Dの阻害剤またはPDE5の阻害剤などの選択的PDEアイソザイム阻害剤を含むメチルキサンタニンなどのホスホジエステラーゼ(PDE)阻害剤との併用に関する。

【0070】

本発明はさらに、本発明化合物と経口、局所的または非経口で適用される、セチリジン、ロラタジン、デスロラタジン、フェキソフェナジン、アクリバスチン、テルフェナジン、アステミゾール、アゼラスチン、レボカバスチン、クロルフェニラミン、プロメタジン、シクリジンまたはミゾラスチンなどのヒスタミン1型レセプター・アンタゴニストとの併用に関する。

本発明はさらに、本発明化合物と胃保護ヒスタミン2型レセプター・アンタゴニストとの併用に関する。

【0071】

本発明はさらに、本発明化合物とヒスタミン4型レセプターのアンタゴニストとの組合せに関する。

本発明はさらに、本発明化合物とプロピルヘキセドリン、フェニルエフリン、フェニルプロパノールアミン、エフェドリン、シュードエフェドリン、塩酸ナファゾリン、塩酸オキシメタゾリン、塩酸テトラヒドロゾリン、塩酸キシロメタゾリン、塩酸トラマゾリンまたは塩酸エチルノルエピネフリンなどのアルファ-1/アルファ-2アドレナリン受容体アゴニスト血管収縮交感神経作動薬との併用に関する。

【0072】

本発明はさらに、本発明化合物とアトロピン、ヒオシン、グリコピロレート、イプラトロピウムプロミド、チオトロピウムプロミド、オキシトロピウムプロミド、ピレンゼピンまたはテレンゼピンなどのムスカリントレセプター(M1、M2およびM3)アンタゴニストを含む抗コリン剤との併用に関する。

本発明はまた、本発明化合物とイソプレナリン、サルブタモール、フォルモテロール、サルメテロール、テルブタリン、オルシプレナリン、ビトールテロールメシレートおよびピルブテロールなどの、ベータ-アドレナリン受容体アゴニスト(ベータレセプターサブタイプ1-4を含む)との併用に関する。

【0073】

本発明はまた、本発明化合物とナトリウムクロモグリケートまたはネドクロミルナトリウムなどのクロモンとの併用に関する。

本発明はまた、本発明化合物とインスリン様成長因子1型(IGF-1)模倣剤との併用に関する。

【0074】

本発明はまた、本発明化合物とフルニソリド、トリアムシノロンアセトニド、ベクロメタゾンジプロピオネート、ブデソニド、フルチカゾンプロピオネート、シクレソニドまたはモメタゾンフロエートなどのグルココルチコイドとの併用に関する。

本発明はまた、本発明化合物とマトリックスマタロプロテアーゼ(MMP)、すなわち、ストロメリシン、コラゲナーゼおよびゼラチナーゼならびにアグリカナーゼ、特にコラゲナーゼ-1(MMP-1)、コラゲナーゼ-2(MMP-8)、コラゲナーゼ-3(MMP-13)、ストロメリ

10

20

30

40

50

シン-1 (MMP-3)、ストロメリシン-2 (MMP-10) およびストロメリシン-3 (MMP-11) およびMMP-9 およびMMP-12の阻害剤との併用に関する。

【0075】

本発明はまた、本発明化合物とCCR1、CCR2、CCR2A、CCR2B、CCR3、CCR4、CCR5、CCR6、CCR7、CCR8、CCR9、CCR10 およびCCR11 (C-Cファミリー)；CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4 およびCXCR5 (C-X-Cファミリー) およびCX3CR1 (C-X3-Cファミリー) のアンタゴニストなどのケモカインレセプター機能調節剤との併用に関する。

本発明はまた、本発明化合物とサイトカインシグナル伝達経路上で作用する薬剤を含む、サイトカインまたはサイトカイン機能調節剤、例えばアルファ-、ベータ-およびガンマ-インターフェロン；IL1~15を含むインターロイキン (IL) およびインターロイキンアンタゴニストまたは阻害剤との併用に関する。

10

【0076】

本発明はまた、本発明化合物と免疫グロブリン (Ig) またはIg製剤または抗IgE (オマリズマブ) などのIg機能を調節するアンタゴニストもしくは抗体との併用に関する。

本発明はまた、本発明化合物とサリドマイドまたはその誘導体、レチノイド、ジトラノールまたはカルシポトリオールなどの全身または局所に投与される別の抗炎症剤との併用に関する。

20

【0077】

本発明はさらに、本発明化合物とペニシリン誘導体、テトラサイクリン、マクロライド、ベータ-ラクタム、フルオロキノロン、メトロニダゾール、吸入アミノグリコシドなどの抗菌剤；アシクロビル、ファムシクロビル、バラシクロビル、ガンシクロビル、シドフォビル、アマンタジン、リマンタジン、リバビリン、ザナマビルおよびオセルタマビルなどの抗ウイルス剤；インジナビル、ネルフィナビル、リトナビルおよびサクイナビルなどのプロテアーゼ阻害剤；ディダノシン、ラミブジン、スタブジン、ザルシタビンもしくはジドブジンなどのヌクレオシド逆転写酵素阻害剤；またはネビラピンもしくはエファビレンなどの非ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤などの抗ウイルス剤との併用に関する。

20

【0078】

本発明化合物はまた、癌治療のための治療剤として存在するものとの併用に用いることもでき、適切な治療剤としては例えば、以下のものが挙げられる：

30

(i) 内科的腫瘍学に用いられている抗増殖性薬剤 / 抗腫瘍剤またはその組合せ、例えばアルキル化剤 (例えばシスプラチン、カルボプラチン、シクロホスファミド、ナイトロジエンマスター、メルファラン、クロラムブシル、ブスルファンまたはニトロソウレア)；代謝拮抗剤 (例えば5-フルオロウラシルまたはテガフルールなどのフルオロピリミジン、ラルタイトレキセド、メトレキセート、シトシンアラビノシド、ヒドロキシウレア、ゲムシタビンまたはパクリタキセルなどのアンチフォレート)；抗腫瘍性抗生物質 (例えばアドリアマイシン、ブレオマイシン、ドキソルビシン、ダウノマイシン、エピルビシン、イダルビシン、マイトマイシン-C、ダクチノマイシンまたはミスラマイシンなどのアンスラサイクリン)；抗有糸分裂剤 (例えば、ビンクリスチン、ビンプラスチン、ビンデシンもしくはビノレルビンなどのビンカアルカロイドまたはタキソールもしくはタキソーレなどのタキソイド)；またはトポイソメラーゼ阻害剤 (例えばエトポシド、テニポシド、アムサクリン、トポテカンまたはカンプトテシンなどのエピポドフィロトキシン)；

40

【0079】

(ii) 抗エストロゲン剤 (例えばタモキシフェン、トレミフェン、ラロキシフェン、ドロロキシフェンまたはヨードキシフェン)、エストロゲン受容体ダウンレギュレーター (例えばフルベストラント)、抗アンドロゲン剤 (例えばビカルタミド、フルタミド、ニルタミドまたはシプロテロンアセテート)、LHRHアンタゴニストまたはLHRHアゴニスト (例えばゴセレリン、リュープロレリンまたはブセレリン)、プロゲストゲン (例えばメゲストロールアセテート)、アロマターゼ阻害剤 (例えばアナストロゾール、レトロゾール、ボラゾールまたはエキセメスタン) または5'-レダクターゼ阻害剤 (例えばフィナステリド)などの細胞増殖抑制剤；

50

(i i i) 癌細胞の浸潤を阻害する薬剤（例えばマリマstattなどのメタロプロテイナーゼ阻害剤またはウロキナーゼプラスミノーゲン活性体受容体機能阻害剤）；

【0080】

(i v) 成長因子機能阻害剤、例えば成長因子抗体（例えば抗erb2抗体トラスツズマブまたは抗erb1抗体セツキシマブ[C225]）、ファルネシリトランスフェラーゼ阻害剤、チロシンキナーゼ阻害剤またはセリン／スレオニンキナーゼ阻害剤、上皮細胞増殖因子ファミリーの阻害剤（例えばN-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-メトキシ-6-(3-モルホリノプロポキシ)キナゾリン-4-アミン（ゲフィチニブ, AZD1839）、N-(3-エチルフェニル)-6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-アミン（エルロチニブ, OSI-774）または6-アクリルアミド-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-(3-モルホリノプロポキシ)キナゾリン-4-アミン(CI1033)などのEGFRファミリーチロシンキナーゼ阻害剤）、血小板由来増殖因子ファミリーの阻害剤、または肝細胞増殖因子ファミリーの阻害剤；

(v) 血管新生阻害剤、例えば血管内皮細胞増殖因子の効果を阻害するもの（例えば抗血管内皮細胞増殖因子抗体ベバシズマブ、国際公開公報W097/22596、W097/30035、W097/32856またはW098/13354に開示される化合物）、または別の機序で作用する化合物（例えばリノミド、インテグリンv3機能阻害剤またはアンジオスタチン）；

【0081】

(v i) 血管損傷剤（vascular damaging agent）、例えばコンプレタスタチンA4または国際公開公報W099/02166、W000/40529、W000/41669、W001/92224、W002/04434もしくはW002/08213に開示される化合物；

(v i i) アンチセンス療法に用いられる薬剤、例えばISIS2503などの、上記のターゲットの一つに対するもの、抗rasアンチセンス；

(v i i i) 遺伝子療法アプローチに用いられる薬剤、例えば異常p53または異常BRCA1もしくはBRCA2などの異常遺伝子を置き換えるアプローチ、シトシンデアミナーゼ、チミジンキナーゼまたは細菌ニトロリダクターゼ酵素を用いるなどのGDEPT（遺伝子標的酵素プロドラッグ療法）アプローチ、および多剤耐性遺伝子療法などの化学療法または放射線療法に対する患者の耐性を増大させるアプローチ；または

(i x) 免疫療法アプローチに用いられる薬剤、例えば、インターロイキン2、インターロイキン4または顆粒球マクロファージコロニー刺激因子などのサイトカインによるトランスフェクションなどの患者の腫瘍細胞の免疫原性を増大するためのex-vivoおよびin-vivoアプローチ、T細胞アネルギーを減少させるアプローチ、サイトカインでトランスフェクションされた樹状細胞などのトランスフェクションされた免疫細胞を用いるアプローチ、サイトカインでトランスフェクションされた腫瘍細胞系を用いるアプローチ、および抗イディオティピック抗体を用いるアプローチなど。

【0082】

本発明はさらに、以下の実施例への言及により説明されよう。

【0083】

特に明記されなければ、有機溶液は硫酸マグネシウムで乾燥した。RPHPLCは、アセトニトリルおよび必要ならば水性酢酸アンモニウム、アンモニア、ギ酸またはトリフルオロ酢酸を緩衝剤として用いたWaters Symmetry C8, XterraまたはPhenomenex Geminiカラムを用いた逆相分取用高速液体クロマトグラフィーを示す。カラムクロマトグラフィーはシリカゲルにて行った。SCXはスルホン酸吸着剤による固相抽出を示し、それにより混合物をスルホン酸吸着剤で吸収し、メタノールまたはアセトニトリルなどの適切な溶媒で溶出した後、遊離塩基生成物は水性アンモニア／メタノールまたはアセトニトリルで溶出した。

【実施例】

【0084】

実施例1

メチル [3-({[3-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)プロピル][3-(ジメチルアミノ)プロピル]アミノ}メチル)フェニル]アセテート

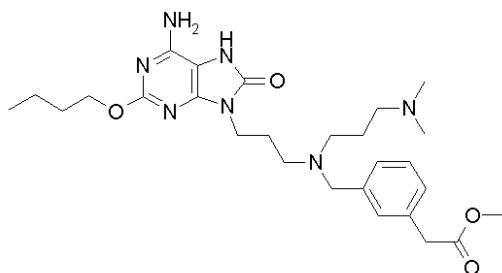
10

20

30

40

【化13】



(i) 2-クロロ-9-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-9H-プリン-6-アミン 10

2,6-ジクロロ-9-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-9H-プリン55gをメタノール中7N水性アンモニア500mlに溶解し、封をしたフラスコ中100℃にて6時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、終夜放置した。ろ過により副題化合物を得た。収率40g。

¹H NMR (CDCl₃) 8.02 (1H, s), 5.94 (2H, brs), 5.71 (1H, dd), 4.15 - 4.22 (1H, m), 3.75 - 3.82 (1H, m), 1.27 - 2.12 (6H, m).

【0085】

(ii) 2-ブトキシ-9-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-9H-プリン-6-アミン

工程(i)で得られた生成物40gをブタノール中19%(w/w)-ナトリウムブトキシド250mlに溶解した。反応混合物を還流下6時間攪拌した。得られた懸濁液を室温まで冷却し、水250mlで希釈し、ジエチルエーテル(200ml × 3)で抽出した。集めた有機相を水(200ml × 3)で洗浄し、乾燥し、減圧濃縮した。副題化合物をジエチルエーテル/イソヘキサン(1/1, 300ml)で結晶化し、ろ過により得た。収率19g。

¹H NMR (CDCl₃) 7.87 (1H, s), 5.56 - 5.68 (3H, m), 4.31 - 4.35 (2H, t), 4.14 - 4.17 (1H, m), 3.76 - 3.80 (1H, m), 1.49 - 2.08 (10H, m), 0.98 (3H, t).

【0086】

(iii) 8-ブロモ-2-ブトキシ-9-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-9H-プリン-6-アミン

工程(ii)で得られた生成物30gを乾燥ジクロロメタン200mlに溶解した。溶液を室温にて攪拌し、N-ブロモスクシニアミド27gを少しずつ添加した。混合物を常温にて終夜攪拌した。20%(w/v)-硫酸ナトリウム200mlを加え、分離した水相をジクロロメタン(200ml × 3)で抽出した。集めた有機相を飽和炭酸水素ナトリウム溶液(200ml × 2)および食塩水200mlで洗浄した。減圧濃縮後、残渣を酢酸エチル300mlに溶解し、水200ml、食塩水200mlで洗浄し、乾燥した。溶液をシリカゲルに通してろ過し、減圧濃縮した。残渣をジエチルエーテルおよびイソヘキサン(1/1, 200ml)でトリチュレーションした後、ろ過し、副題化合物26gを得た。ろ液を減圧濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/イソヘキサン)で精製し、さらに生成物2.5gを得た。固体を集め、副題化合物を黄色固体として得た。収率28.5g。融点: 148-150℃

¹H NMR (CDCl₃) 5.59-5.64 (3H, m), 4.32 (2H, m), 4.17 (1H, m), 3.74 (1H, m), 3.08 (1H, m), 2.13 (1H, d), 1.48 - 1.83 (8H, m), 0.98 (3H, t).

【0087】

(iv) 2-ブトキシ-8-メトキシ-9-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-9H-プリン-6-アミン 40

ナトリウム3.7gを窒素雰囲気下、無水メタノール400mlに加えた。この溶液に工程(iii)で得られた生成物28.5gを加え、混合物を65℃にて9時間攪拌した。混合物を減圧濃縮し、水500mlを加えた。水相を酢酸エチル(300ml × 2)で抽出し、食塩水(200ml × 3)で洗浄し、乾燥した。副題化合物をジエチルエーテルで結晶化した後、得た。収率14.2g。

¹H NMR (CDCl₃) 5.51 (1H, dd), 5.28 (2H, brs), 4.29 (2H, t), 4.11 - 4.14 (4H, m), 3.70 (1H, m), 2.76 - 2.80 (1H, m), 2.05 (1H, d), 1.47 - 1.81 (8H, m), 0.97 (3H, t).

【0088】

(v) 2-ブトキシ-8-メトキシ-9H-プリン-6-アミン、トリフルオロアセテート塩

工程(iv)で得られた生成物24gを無水メタノール300mlに溶解し、トリフルオロ酢酸30mlを加えた。反応混合物を常温にて3日間攪拌し、減圧濃縮した。メタノール/酢酸エチルでトリチュレーションした後、副題化合物を白色結晶固体として得た。収率21g.

¹H NMR (CD₃OD) 4.48 (2H, t), 4.15 (3H, s), 1.80 (2H, quintet), 1.50 (2H, sextet), 0.99 (3H, t).

【0089】

(vi) 9-(3-ブロモプロピル)-2-ブトキシ-8-メトキシ-9H-プリン-6-アミン

工程(v)で得られた生成物20gを炭酸カリウム40gおよび1,3-ジブロモプロパン34mlのN,N-ジメチルホルムアミド250ml中の急速に攪拌した混合物に常温にて10分かけて少しづつ加え、混合物を1.5時間攪拌した。混合物を水800mlで希釈し、酢酸エチル(300ml x 3)で抽出した。集めた抽出物を食塩水200mlで洗浄し、乾燥した。混合物をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)により精製し、副題化合物を白色固体として得た。収率16g.

¹H NMR (CDCl₃) 5.19 (2H, s), 4.28 (2H, J = 6.7 Hz, t), 4.12 (3H, s), 4.09 (2H, J = 9.4 Hz, t), 3.37 (2H, J = 13.3 Hz, t), 2.39 - 2.30 (2H, m), 1.81 - 1.72 (2H, m), 1.55 - 1.43 (2H, m), 0.96 (3H, J = 11.4 Hz, t).

【0090】

(vii) 6-アミノ-9-(3-ブロモプロピル)-2-ブトキシ-7,9-ジヒドロ-8H-プリン-8-オン

工程(vi)の生成物35.8gをメタノール400mlに溶解し、ジオキサン中4M塩化水素100mlで処理した。混合物を常温にて6時間攪拌し、減圧濃縮した。ジクロロメタン500mlを加え、減圧濃縮し、泡状物を得、これをさらに精製しないで次の工程に用いた。収率38g.

¹H NMR (DMSO-d₆) 10.60 (1H, s), 4.45 (2H, m), 3.84 (2H, m), 3.65 (2H, m), 2.19 (2H, m), 1.66 - 1.73 (2H, m), 1.36 - 1.47 (2H, m), 0.96 (3H, m).

【0091】

(viii) 6-アミノ-2-ブトキシ-9-{3-[(3-ヒドロキシプロピル)アミノ]プロピル}-7,9-ジヒドロ-8H-プリン-8-オン

工程(vii)の生成物6gをアセトニトリル100mlに懸濁し、3-アミノプロパン-1-オール20mlを加えた。混合物を還流下終夜攪拌した。室温まで冷却した後、混合物を減圧濃縮し、20%(w/v)-水性炭酸水素ナトリウム100mlを加えた。懸濁液を常温にて終夜攪拌し、固体をろ過により集め、高真空下16時間貯蔵し、乾燥し、副題化合物を白色固体として得た。収率4.75g.

¹H NMR (DMSO-d₆) 6.40 (2H, brs), 4.15 (2H, J = 6.6 Hz, t), 3.70 (2H, J = 6.9 Hz, t), 3.44 (2H, m), 2.60 - 2.27 (4H, m), 1.77 - 1.23 (8H, m), 0.92 (3H, J = 7.5 Hz, t).

MS: APCI (+ve): 339 (M+H)

【0092】

(ix) メチル [3-{{[3-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)プロピル](3-ヒドロキシプロピル)アミノ]メチル}フェニル]アセテート

工程(viii)の生成物4.75gをN,N-ジメチルホルムアミド40mlに溶解した。炭酸カリウム2.00gおよびメチル[3-(ブロモメチル)フェニル]アセテート3.56gを加えた。混合物を常温にて終夜攪拌した。20%(w/v)水性炭酸水素ナトリウム20mlを加え、懸濁液を常温にて終夜攪拌した。固体をろ過により集め、高真空下16時間乾燥し、副題化合物を白色固体として得た。収率4.91g.

¹H NMR (DMSO-d₆) 7.25 - 7.09 (4H, m), 6.39 (2H, brs), 4.33 (1H, J = 4.8 Hz, t), 4.12 (2H, J = 6.6 Hz, t), 3.66 (2H, J = 7.2 Hz, t), 3.64 (2H, s), 3.60 (3H, s), 3.50 (2H, s), 3.42 - 3.65 (2H, m), 2.44 - 2.27 (4H, m), 1.83 - 1.31 (8H, m), 0.90 (3H, J = 7.2 Hz, t).

MS: APCI (+ve): 501 (M+H)

【0093】

(x) メチル [3-({[3-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)プロピル][3-(ジメチルアミノ)プロピル]アミノ}メチル)フェニル]アセテート

10

20

30

40

50

工程(ix)の生成物200mgをジクロロメタン3mlに懸濁し、塩化チオニル0.06mlを加えた。溶液を常温にて5時間攪拌し、減圧濃縮し、トルエン100mlで共沸した。ヨウ化ナトリウム200mgおよびN,N-ジメチルアミン4mlの2Mテトラヒドロフラン溶液を加えた。混合物を封をしたチューブ中50°Cにて72時間加熱した。常温まで冷却した後、混合物をSCXで処理し、RPHPLCにより精製し、標記化合物を白色固体として得た。収率96mg。

¹H NMR (DMSO-d₆) 7.25 - 7.08 (4H, m), 6.52 (2H, brs), 4.11 (1H, J = 6.6 Hz, t), 3.66 (2H, J = 6.9 Hz, t), 3.63 (2H, s), 3.59 (3H, s), 3.49 (2H, s), 2.43 - 2.32 (4H, m), 2.12 (2H, J = 6.9 Hz, t), 2.03 (6H, s), 1.66 - 1.30 (8H, m), 0.90 (3H, J = 7.2 Hz, t).

MS: APCI (+ve): 528 (M+H)

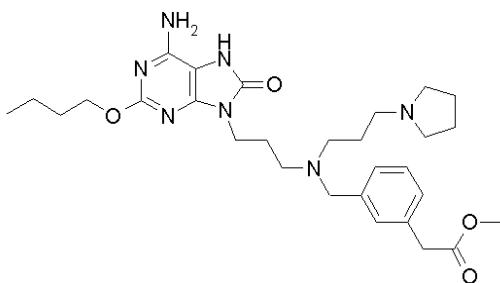
10

【0094】

実施例2

メチル [3-{{{3-[(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)プロピル](3-ピロリジン-1-イル)プロピル]アミノ}メチル}フェニル]アセテート

【化14】



20

標記化合物を上記実施例1記載のものと同様の方法によりピロリジンを用いて製造した。収率150mg。

¹H NMR (DMSO-d₆) 7.25 - 7.09 (4H, m), 6.37 (2H, brs), 4.12 (1H, J = 6.6 Hz, t), 3.66 (2H, J = 7.2 Hz, t), 3.64 (2H, s), 3.59 (3H, s), 3.49 (2H, s), 3.31 - 2.72 (2H, m), 2.72 - 2.29 (10H, m), 1.82 - 1.23 (10H, m), 0.90 (3H, J = 7.2 Hz, t).

MS: APCI (+ve): 554 (M+H)

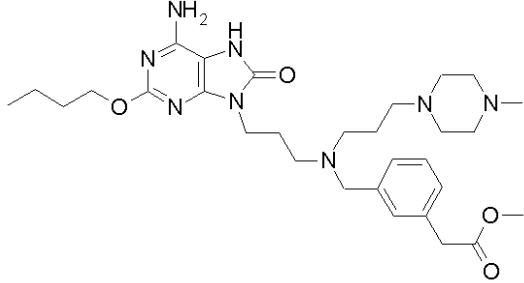
30

【0095】

実施例3

メチル [3-({{3-[(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)プロピル][3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピル]アミノ}メチル}フェニル]アセテート

【化15】



40

標記化合物を上記実施例1記載のものと同様の方法によりN-メチルピペラジンを用いて製造した。収率50mg。

¹H NMR (DMSO-d₆) 7.24 - 7.09 (4H, m), 6.45 (2H, brs), 4.11 (1H, J = 6.4 Hz, t), 3.66 (2H, J = 7.2 Hz, t), 3.63 (2H, s), 3.59 (3H, s), 3.48 (2H, s), 3.31 (2H, m), 2.49 - 2.16 (12H, m), 2.10 (3H, s), 1.83 - 1.24 (8H, m), 0.90 (3H, J = 7.2 Hz, t).

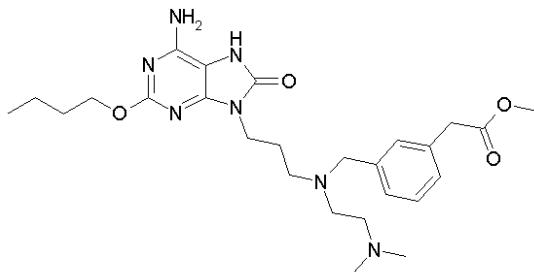
MS: APCI (+ve): 583 (M+H)

【0096】

50

実施例4

メチル [3-({[3-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)プロピル][2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ}メチル)フェニル]アセテート
【化16】



10

(i) 6-アミノ-2-ブトキシ-9-({[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ}プロピル)-7,9-ジヒドロ-8H-プリン-8-オン

副題化合物を実施例1工程(viii)のものと同様の方法によりN,N-ジメチルエタン-1,2-ジアミンを用いて製造した。収率0.5g.

MS: APCI (+ve): 352 (M+1)

【0097】

(ii) メチル [3-({[3-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)プロピル][2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ}メチル)フェニル]アセテート

工程(i)の生成物500mgを1,2-ジクロロエタン12mlおよび1-メチル-2-ピロリジノン3mlの混合物に溶解した。(3-ホルミル-フェニル)-酢酸メチルエステル300mgおよびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム425mgを加え、混合物を常温にて4時間攪拌した。溶媒を留去した後、残渣をジクロロメタン100mlおよび飽和水性炭酸水素ナトリウム100mlで分液し、有機層を乾燥し、減圧濃縮した。残渣をRPHPLCにより精製し、標記化合物を得た。収率26.0mg.

¹H NMR (DMSO-d₆) 9.82 (1H, s), 7.24 - 7.16 (3H, m), 7.10 (1H, d), 6.38 (2H, s), 4.12 (2H, t), 3.68 (2H, t), 3.64 (2H, s), 3.59 (3H, s), 3.52 (2H, s), 2.45 - 2.41 (4H, m), 2.27 - 2.23 (2H, m), 2.04 (6H, s), 1.85 - 1.80 (2H, m), 1.65 - 1.58 (2H, m), 1.39 - 1.33 (2H, m), 0.90 (3H, t).

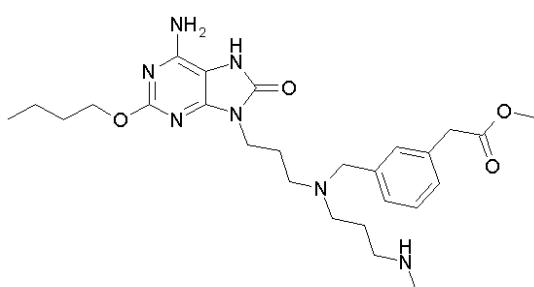
MS: APCI (+ve): 514

【0098】

実施例5

メチル [3-({[3-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)プロピル][3-(メチルアミノ)プロピル]アミノ}メチル)フェニル]アセテート

【化17】



40

(i) *tert*-ブチル (3-({[3-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)プロピル]アミノ}プロピル)メチルカーバメート

副題化合物を実施例1工程(viii)のものと同様の方法により*tert*-ブチル (3-アミノプロピル)メチルカーバメートを用いて製造した。収率430mg.

MS: APCI (+ve): 452

【0099】

50

(ii) メチル {3-[[3-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)プロピル]{3[(tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ]プロピル}アミノ]メチル]フェニル}アセテート

副題化合物を実施例1工程(ix)のものと同様の方法により工程(i)の生成物を用いて製造した。得られた副題化合物200mgをさらに精製しないで次の工程に用いた。

MS: APCI (+ve): 614

【0100】

(iii) メチル [3-({[3-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)プロピル]{3-(メチルアミノ)プロピル}アミノ}メチル)フェニル]アセテート

工程(ii)の生成物200mgをメタノール5mlに溶解し、ジオキサン中4M塩化水素5mlを加えた。混合物を室温にて72時間攪拌し、減圧濃縮した。混合物をRPHPLCにより精製し、標記化合物を白色固体として得た。収率35mg.

¹H NMR (DMSO-d₆) 7.24 - 7.15 (3H, m), 7.10 (1H, d), 6.40 (2H, s), 4.12 (2H, t), 3.67 (2H, t), 3.64 (2H, s), 3.59 (3H, s), 3.48 (2H, s), 2.42 - 2.36 (6H, m), 2.20 (3H, s), 1.85 - 1.78 (2H, m), 1.65 - 1.58 (2H, m), 1.54 - 1.47 (2H, m), 1.41 - 1.31 (2H, m), 0.90 (3H, t).

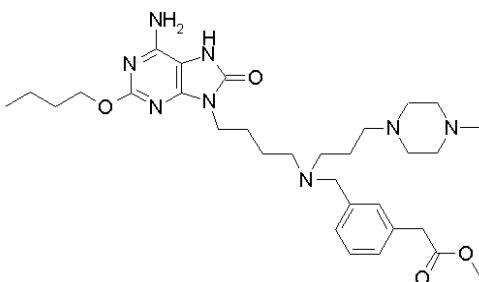
MS: APCI (+ve): 514

【0101】

実施例6

メチル [3-({[4-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)ブチル]{3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピル}アミノ}メチル)フェニル]アセテート

【化18】



10

20

30

(i) 9-(3-ブロモプロピル)-2-ブトキシ-8-メトキシ-9H-プリン-6-アミン

副題化合物を実施例1工程(vi)のものと同様の方法により1,4-ジブロモブタンを用いて製造した。収率16g.

MS: APCI (+ve): 373/375 = 1/1 (M+H) ブロミド同位体パターン

【0102】

(ii) 3-{{[4-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-メトキシ-9H-プリン-9-イル)ブチル]アミノ}ブロパン-1-オール

副題化合物を実施例1工程(viii)のものと同様の方法により工程(i)の生成物を用いて製造した。収率6g.

MS: APCI (+ve): 339 (M+H)

40

(iii) メチル (3-{{[4-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-メトキシ-9H-プリン-9-イル)ブチル]{3-ヒドロキシプロピル}アミノ}メチル}フェニル)アセテート

副題化合物を実施例1工程(ix)のものと同様の方法により工程(ii)の生成物を用いて製造した。収率6g.

MS: APCI (+ve): 529 (M+H)

【0103】

(iv) メチル (3-{{[4-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)ブチル]{3-ヒドロキシプロピル}アミノ}メチル}フェニル)アセテート

標記化合物を実施例1工程(vii)のものと同様の方法により工程(iii)の生成物を用いて製造した。収率10g.

50

MS: APCI (+ve): 515 (M+H)

(v) メチル [3-({[4-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)ブチル][3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピル]アミノ}メチル)フェニル]アセテート

標記化合物を実施例1工程(x)のものと同様の方法により工程(iv)の生成物を用いて製造した。収率200mg.

¹H NMR (DMSO-d₆) 9.81 (1H, s), 7.27 - 7.03 (4H, m), 6.38 (2H, s), 4.18 - 4.08 (2H, m), 3.65 - 3.60 (4H, m), 3.58 (3H, s), 3.48 - 3.40 (2H, m), 3.37 - 3.26 (4H, m), 2.39 - 2.27 (4H, m), 2.27 - 2.19 (4H, m), 2.20 - 2.14 (2H, m), 2.10 (3H, s), 1.69 - 1.57 (4H, m), 1.55 - 1.43 (2H, m), 1.44 - 1.32 (4H, m), 0.91 (3H, t). 10

MS: APCI (+ve): 597 (M+H)

【0104】

生物学的アッセイ

(1) ラット脾臓細胞のインターフェロン誘導活性(インビトロ)

雄Sprague-Dawleyラット(およそ8~10週齢)から脾臓を取り出し、脾細胞懸濁液を血清フリーMEM培地(変更イーグル培地)中にて調製した。試験化合物をジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解し、0.1%の最終DMSO濃度を保ちながら脾細胞(5×10⁶細胞/ml)でインキュベーションした。インキュベーションを5%二酸化炭素(CO₂)雰囲気下37にて24時間行い、その時点で上清を集め、インターフェロンアルファ(IFN)について分析した。L929細胞の水疱性口内炎ウイルス誘発細胞死のIFN媒介阻害を測定することによりバイオアッセイにてIFNレベルを測定した。IFNを誘発するために必要な試験化合物の最小有効濃度(MEC)の対数値を見積もる。 20

【表1】

実施例番号	1	2	3	4	5	6
Log MEC	9.5	9.5	9.5	9.5	9.5	9.0

【0105】

(2) ヒトTLR7アッセイ

pNiFty2-SEAPレポーターブラスミドをすでに安定に発現しているHEK293細胞系にて組換えヒトTLR7を安定に発現させ；レポーター遺伝子の積分を抗生物質ゼオシンによる選択により維持した。ヒトTLR7の最も一般的な変異体配列(EMBL配列AF240467により示される)を哺乳動物細胞発現ベクターpUNOにクローン化し、このレポーター細胞系にトランスフェクトした。安定な発現を有するトランスフェクタントを抗生物質プラストサイジンを用いて選択した。このレポーター細胞系において、分泌したアルカリ性ホスファターゼ(SEAP)の発現は、近接ELAM-1プロモーターと組み合わせた5つのNFKB部位を含むNFKB/ELAM-1複合プロモーターにより制御される。TLRシグナリングはNFKBの転位を引き起こし、プロモーターの活性化はSEAP遺伝子の発現をもたらす。TLR7特異的活性化は、0.1% (v/v)ジメチルスルホキシド(DMSO)の存在下、終夜37にて細胞を標準的化合物でインキュベーションした後、產生されたSEAPのレベルを測定することにより評価した。化合物によるSEAP產生の濃度依存誘発を、化合物の最小有効濃度として表現し、SEAP放出を誘発した(pMEC)。 30 40

実施例2の化合物 : pMEC 7.4

実施例3の化合物 : pMEC 7.7

実施例5の化合物 : pMEC 7.2

【0106】

溶解度試験

溶解度を測定するための飽和溶液は、約0.3~3.0mlの0.1Mリン酸緩衝液をいくつかの試験化合物とともにガラスねじ蓋付チューブに入れることにより調製した。次いでチューブを一定温度(20)にて終夜振盪した。振盪後、未溶解物質が溶液に存在しており、そうでない場合には、さらに試験化合物を加え、振盪を続けた。次いでサンプルを遠心チュ 50

ーブに移し、Heraeus Biofuge Fresco遠心分離器を用いて13000 rpmにて30分間遠心分離した。次いで上清を取り出し、新しい遠心チューブに入れ、再び30分間13000 rpmにて遠心分離した。未溶解物質はチューブの底にペレット状物を形成し、ペレットの上の液体を取り出し、アッセイのために準備した。次いで溶液はUV定量化を有するHPLCを用いて分析した。試験化合物のサンプルを素早く重量を量り、完全に溶解させるのに適切な量の溶媒（典型的にDMSO、エタノールまたはメタノール）に溶解することにより、標準物も調製した。次いでこのサンプルをHPLC/UVにより分析した。

【0107】

結果

溶解度は、サンプルの任意の希釈および注射容積の差について修正したHPLC/UVクロマトグラムにて観察されたピーク領域から計算した。次の式を用いた：

【数1】

$$\text{溶解度(mg/ml)} = \left(\frac{\text{飽和濃度(mg/ml). サンプルピーク領域. サンプル希釈因子. 飽和注射容積}}{\text{飽和ピーク領域. サンプル注射容積}} \right)$$

【表2】

実施例	1	2	3	4	5	6
溶解度(mg/ml)	0.98	1.94	0.85	0.83	1.82	1.21

10

20

【表3】

国際特許出願PCT/JP2005/005401からの比較実験	2-13	2-31	2-35
溶解度(mg/ml)	0.05	0.02	0.16

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No PCT/GB2006/003364												
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D473/18 A61K31/522 A61P31/12 A61P35/00 A61P37/02 A61P37/08														
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC														
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K A61P														
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched														
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data														
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Category*</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">P, X</td> <td style="padding: 2px;">WO 2005/092893 A (SUMITOMO PHARMA [JP]; ASTRAZENECA AKTIEBOLAG [SE]; KURIMOTO AYUMU [JP]) 6 October 2005 (2005-10-06) cited in the application abstract page 94; examples pages 116-122; examples claims</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">1-19</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">A</td> <td style="padding: 2px;">EP 1 035 123 A1 (SUMITOMO PHARMA [JP]; JAPAN ENERGY CORP [JP]; SUMITOMO PHARMA [JP]) 13 September 2000 (2000-09-13) cited in the application abstract examples claims</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">1-19</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">-/-</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	P, X	WO 2005/092893 A (SUMITOMO PHARMA [JP]; ASTRAZENECA AKTIEBOLAG [SE]; KURIMOTO AYUMU [JP]) 6 October 2005 (2005-10-06) cited in the application abstract page 94; examples pages 116-122; examples claims	1-19	A	EP 1 035 123 A1 (SUMITOMO PHARMA [JP]; JAPAN ENERGY CORP [JP]; SUMITOMO PHARMA [JP]) 13 September 2000 (2000-09-13) cited in the application abstract examples claims	1-19		-/-	
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.												
P, X	WO 2005/092893 A (SUMITOMO PHARMA [JP]; ASTRAZENECA AKTIEBOLAG [SE]; KURIMOTO AYUMU [JP]) 6 October 2005 (2005-10-06) cited in the application abstract page 94; examples pages 116-122; examples claims	1-19												
A	EP 1 035 123 A1 (SUMITOMO PHARMA [JP]; JAPAN ENERGY CORP [JP]; SUMITOMO PHARMA [JP]) 13 September 2000 (2000-09-13) cited in the application abstract examples claims	1-19												
	-/-													
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.												
<small>* Special categories of cited documents :</small> <ul style="list-style-type: none"> <small>"A"</small> document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance <small>"E"</small> earlier document but published on or after the International filing date <small>"L"</small> document which may throw doubts on priority, claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) <small>"O"</small> document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means <small>"P"</small> document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed 														
Date of the actual completion of the International search		Date of mailing of the International search report												
30 October 2006		07/11/2006												
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Stix-Malaun, Elke												

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/GB2006/003364

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 02/04449 A2 (NEOTHERAPEUTICS INC [US]; TAYLOR EVE M [US]) 17 January 2002 (2002-01-17) abstract examples claims -----	1-19

INTERNATIONAL SEARCH REPORTInternational application No.
PCT/GB2006/003364**Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 17-19 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

2. Claims Nos.:

because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.

2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/GB2006/003364

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
WO 2005092893	A	06-10-2005	AU	2005226359 A1		06-10-2005
EP 1035123	A1	13-09-2000	AT	247654 T	15-09-2003	
			AU	732361 B2	26-04-2001	
			AU	1260299 A	16-06-1999	
			CA	2311742 A1	10-06-1999	
			DE	69817393 D1	25-09-2003	
			DE	69817393 T2	17-06-2004	
			ES	2205573 T3	01-05-2004	
			WO	9928321 A1	10-06-1999	
			NZ	504800 A	26-10-2001	
			TW	222973 B	01-11-2004	
			US	6329381 B1	11-12-2001	
WO 02044449	A2	17-01-2002	AU	7186701 A		21-01-2002

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 11/02 (2006.01)	A 6 1 P 11/02	
A 6 1 P 31/20 (2006.01)	A 6 1 P 31/20	
A 6 1 P 31/14 (2006.01)	A 6 1 P 31/14	
A 6 1 P 31/18 (2006.01)	A 6 1 P 31/18	
A 6 1 P 31/04 (2006.01)	A 6 1 P 31/04	
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 11/04 (2006.01)	A 6 1 P 11/04	

(81) 指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,NL,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,L,C,LK,LR,LS,LT,LU,LV,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(72) 発明者 トマス・マキナリー

英国エルイー 11・5 アールエイチ、レスター・シャー、ラフバラ、ベイクウェル・ロード、アストラゼネカ・アール・アンド・ディ・チャーンウッド

(72) 発明者 スティーブン・トム

英国エルイー 11・5 アールエイチ、レスター・シャー、ラフバラ、ベイクウェル・ロード、アストラゼネカ・アール・アンド・ディ・チャーンウッド

(72) 発明者 和田 博喜

英国エルイー 11・5 アールエイチ、レスター・シャー、ラフバラ、ベイクウェル・ロード、アストラゼネカ・アール・アンド・ディ・チャーンウッド

F ターム(参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 CB07 NA14 ZA33 ZA34 ZA59 ZA89 ZB08

ZB13 ZB26 ZB33